

Received: 17.06.2015

Accepted: 10.07.2015

Published: 31.07.2015

Marcin Siwek

Potencjalna toksyczność klozapiny wynikająca z interakcji

Potential interaction-related toxicity of clozapine

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Adres do korespondencji: Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Kopernika 21 A, 31-501 Kraków, e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl

Streszczenie

Klozapina to lek podlegający intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (głównie 1A2, w mniejszym stopniu 3A4 i 2D6). Łączne stosowanie leków hamujących wymienione izoenzymy, czyli np. ciprofloksacyny, erytromycyny, fluoksetyny lub fluoksaminy, skutkuje zwiększeniem stężenia klozapiny we krwi pacjenta, co pociąga za sobą wzrost ryzyka pojawienia się bądź nasilenia działań niepożądanych albo powikłań typowych dla leczenia klozapiną. Jednocześnie induktory enzymatyczne (np. rifampicyna, fenytoina, karbamazepina, wyciąg z dziurawca, nikotyna, kanabinoły) mogą przyczynić się do spadku skuteczności klozapiny, a po nagłym odstawieniu – do ujawnienia się jej toksyczności. Kolejnym aspektem interakcji klozapiny z innymi lekami jest sumowanie się działań niepożądanych wynikających z właściwości farmakodynamicznych. Działanie sedatywne, hipotonizujące, antycholinergiczne, mielotoksyczne czy drgawkorodne klozapiny może zatem się nasilić, kiedy będzie ona łączona z innymi substancjami również powodującymi takie działania niepożądane. Szczególnej uwagi wymaga stosowanie klozapiny w trakcie chorób infekcyjnych. Z jednej strony bowiem niektóre podawane wówczas antybiotyki (np. makrolidy) oraz inne leki przeciwbakteryjne (np. fluorochinolony) i przeciwgrzybicze (głównie azole) mogą – przez hamowanie metabolizmu klozapiny – przyczyniać się do nasilenia jej mielotoksyczności. Z drugiej strony może dochodzić do sumowania się działania mielotoksycznego klozapiny i pewnych antybiotyków (klindamycyna, metronidazol) czy leków przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych (np. ibuprofen, paracetamol, metamizol). Ze względu na wysokie ryzyko interakcji klozapina to lek przeznaczony głównie do monoterapii. Jednak znajomość właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych klozapiny i wynikających z nich interakcji pozwala, kiedy jest to konieczne, na włączenie jej w schemat terapii kombinowanej – pod warunkiem zachowania należytej ostrożności.

Słowa kluczowe: klozapina, cytochrom P450, interakcje

Abstract

Clozapine is an agent which undergoes intensive cytochrome P450-mediated hepatic metabolism (mainly by 1A2 and, to a lesser extent, by 3A4 and 2D6). The combined use of clozapine with drugs that inhibit these isoenzymes, such as ciprofloxacin, erythromycin, fluoxetine, fluvoxamine, elevates clozapine serum levels, thus increasing the risk or severity of adverse effects and complications typical of clozapine therapy. At the same time, enzymatic inducers (e.g. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, St. John's wort, nicotine, cannabinoids) might contribute to reduced efficacy or, after their rapid discontinuation, toxicity of clozapine. The occurrence of synergistic adverse effects due to pharmacodynamic properties is another aspect of the interactions of clozapine with other agents. Sedative, hypotonic, anticholinergic, myelotoxic, and convulsive effects might increase after a simultaneous use of clozapine and other agents inducing the same adverse effects. Clozapine should be used with particular caution during infectious diseases as some of antibiotics (e.g. macrolides) as well as other antimicrobials (e.g. fluorochinolones) and antifungals (mainly azoles) may, by inhibiting clozapine metabolism, increase its myelotoxicity. On the other hand, synergistic myelotoxic effects of clozapine and some of antibiotics (clindamycin, metronidazole) or antipyretic and anti-inflammatory agents (e.g. ibuprofen, paracetamol, metamizole) may occur. Due to the high risk of interactions, clozapine is intended mainly for monotherapy. However, knowledge of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of clozapine, and thus its potential interactions, allows to include this agent, if necessary, in combined therapy, provided that the necessary precautions are taken.

Key words: clozapine, cytochrome P450, interactions

WSTĘP

Kłozapina należy do grupy pochodnych dibenzepiny, będących lekami przeciwpsychotycznymi o budowie trójpierścieniowej. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie leku w osoczu pojawia się po upływie około 2 godzin. Okres półtrwania wynosi około 12 godzin, a stabilne stężenie leku ustala się zwykle po tygodniu regularnego podawania (Schatzberg i Nemeroff, 2006). Z klinicznego punktu widzenia rekomenduje się stężenie kłozapiny w surowicy na poziomie 350–600 ng/ml. Powyżej 600 ng/ml nasila się toksyczność leku (Hiemke *et al.*, 2004). Kłozapina podlega metabolizmowi w wątrobie (procesy demetylacji i n-oksydacji), głównie przy udziale izoenzymu 1A2 cytochromu P450. Efektem jest powstanie m.in. norkłozapiny, charakteryzującej się większą toksycznością (w tym mielotoksycznością) niż lek pierwotny. W metabolizmie kłozapiny uczestniczą również, w mniejszym stopniu, izoenzymy 3A4, 2D6, C29 i 2C19. W omawianym procesie uczestniczy ponadto monoooksygenaza, zawierająca flawinę (Bazire, 2014; Schatzberg i Nemeroff, 2006; Woron i Siwek, 2010). Kłozapina ulega znaczącemu efektowi pierwszego przejścia, a jej biodostępność (procent leku osiagający krążenie systemowe po podaniu doustnym) waha się od 27% do 47% (Schatzberg i Nemeroff, 2006).

INTERAKCJE FARMAKOKINETYCZNE

Ze względu na intensywny metabolizm wątrobowy istnieje wysokie ryzyko pojawienia się istotnych klinicznie interakcji w przypadku połączenia kłozapiny z lekami lub innymi substancjami mającymi znaczący wpływ na aktywność CYP450 (tab. 1–3). Skutkiem hamowania aktywności izoenzymów 1A2 i/lub 3A4 (a u osób wolno metabolizujących także 2D6) może być wzrost stężenia kłozapiny we krwi z następowym wystąpieniem lub nasileniem wcześniej obecnych, charakterystycznych dla tego leku działań niepożądanych i powikłań: senności, sedacji, hipotonii, drgawek, działania kardiotoxycznego (ze zgonami sercowymi włącznie), zaburzeń hematologicznych, objawów pozapiramidowych (w tym zespołu neuroleptycznego) (Woron i Siwek, 2010).

Warto pamiętać, że potencjalnie groźne interakcje dotyczą m.in. łączenia kłozapiny z innymi lekami powszechnie stosowanymi w psychiatrii: fluoksetyną (przez blokadę 2D6 i w mniejszym stopniu 3A4), fluwoksaminą (ryzyko wzrostu stężenia kłozapiny nawet o 900%, głównie przez blokadę 1A2 i w mniejszym stopniu 3A4), a rzadziej sertralina, paroksetyną (przede wszystkim przez blokadę 2D6, zwłaszcza u tzw. wolnych metabolizerów w zakresie CYP2D6) (Bazire, 2014; Centorrino *et al.*, 1994; Centorrino *et al.*, 1996; Dequardo i Roberts, 1996). Spośród innych leków mogących istotnie zwiększać stężenie i toksyczność kłozapiny trzeba wymienić zwłaszcza ciprofloksacyne, erytromycynę i klarytromycynę (Brouwers *et al.*, 2009; Funderburg *et al.*, 1994; Woron i Siwek, 2010). Istnieje też ryzyko

wzrostu stężenia kłozapiny u kobiet otrzymujących środki antykoncepcyjne zawierające noretindron. Co ważne, kofeina w większych dawkach – przyjmowana w postaci napojów energetycznych, napojów typu cola czy tabletek i suplementów diety – może blokować kompetycyjnie aktywność CYP1A2 i powodować nasilenie działań niepożądanych kłozapiny, głównie senności i ślinotoku (Hägg *et al.*, 2000; Odom-White i de Leon, 1996). Ponadto stężenie i toksyczność omawianego leku mogą rosnać wskutek wypierania jej przez inne leki (np. warfarynę, digoksynę) z połączeń z białkami osocza (Bazire, 2014).

Z kolei leki indukujące izoenzymy CYP450 (szczególnie te mające wpływ na 1A2) (tab. 4) mogą – na skutek przyspieszenia metabolizmu wątrobowego kłozapiny – powodować osłabienie jej działania klinicznego i wymuszać zwiększenie dawki (Woron i Siwek, 2010). Należy pamiętać, iż odstawienie leków indukujących metabolizm kłozapiny (planowane lub przypadkowe, wynikające np. z nieprzestrzegania zaleceń przez pacjenta) stwarza ryzyko nagłego wzrostu jej stężenia we krwi i ujawnienia się działania toksycznego (Bazire, 2014). Z podobnym efektem trzeba się liczyć po nagłym zaprzestaniu palenia tytoniu czy marihuany przez chorego (Zullino *et al.*, 2002). Warto podkreślić bardzo istotny wpływ składników dymu tytoniowego na metabolizm kłozapiny. Z jednej strony intensywna indukcja CYP1A2 u palaczy może być przyczyną braku bądź utraty odpowiedzi terapeutycznej na kłozapinę (efekt ten

Azole przeciwgrzybicze:

Ketokonazol

Cimetydyna

Disulfiram

Fluorochinolony:

Ciprofloksacyna

Enoksacyna

Norfloksacyna

Ofloksacyna

Flutamid

Fluwoksamina

Makrolidy:

Erytromycyna

Klarytromycyna

Meksyletyna

Moklobemid

Omeprazol

Propafenon

Ropinirol

Zafirlukast

Składniki pokarmów:

Dieta ubogobiałkowa

Dieta wysokowęglowodanowa

Pietruszka

Pasternak

Seler

Sok z grejpfruta

Tauryna

Napoje typu cola

Pogrubioną czcionką podano substancje, których połączenie z kłozapiną wiąże się z wysokim ryzykiem znaczącego wzrostu jej stężenia we krwi.

Tab. 1. Leki i inne substancje hamujące aktywność izoenzymu 1A2 CYP450 (na podstawie: Bazire, 2014; Kostka-Trąbka i Woron, 2011)

Acetazolamid
Amiodaron
Azole przeciwgrzybicze:
Flukonazol
Itrakonazol
Ketokonazol
Mikonazol
Posakonazol
Buprenorfina
Cimetodyna
Cytostatyki:
Briwanib
Erlotinib
Imatinib
Nilotinib
Danazol
Diltiazem
Izoniazyd
Klotrimazol
Leki przeciwretrowirusowe:
Amprenawir
Atazanawir
Efawirenz
Fosamprenawir
Indinawir
Lopinawir
Nelfinawir
Ritonawir
Sakwinawir
Makrolidy:
Erytromycyna
Klarytromycyna
Metronidazol
Mifepriston
SSRI:
Fluoksetyna
Fluwoksamina
Paroksetyna
Sertralina
Statyny:
Atorwastatyna
Fluwastatyna
Tamoksyfen
Trazodon
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
Werapamil
Zafirlukast
Składniki pokarmów i preparaty ziołowe:
Miłorząb japoński
Sok z grejpfruta
Sok z pomarańczy
Pogrubioną czcionką podano substancje, których połączenie z kłozapiną wiąże się z wysokim ryzykiem znaczącego wzrostu jej stężenia we krwi.

Tab. 2. Leki i inne substancje hamujące aktywność izoenzymu 3A4 CYP450 (na podstawie: Bazire, 2014; Kostka-Trąbka i Woron, 2011)

nasila się, jeżeli pacjent równocześnie przyjmuje walproiny, z drugiej odstawienie papierosów może powodować wzrost stężenia leku we krwi, średnio o 72% (Meyer, 2001; Woron i Siwek, 2011; Zullino *et al.*, 2002).

INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE

Kolejnym aspektem interakcji kłozapiny z innymi lekami jest sumowanie się działań niepożądanych wynikających z właściwości farmakodynamicznych. Ponieważ kłozapina

Amiodaron
Beta-blokery:
Metoprolol
Pindolol
Propranolol
Timolol
Bupropion
Cimetodyna
Dekstrometorfan
Difenhydramina
Duloksetyna
Flekainid
Johimbina
Leki przeciwretrowirusowe:
Indinawir
Ritonawir
Tipranawir
Meksyletyna
Metadon
Metoklopramid
Mibefradil
Moklobemid
Neuroleptyki:
Butyrofenony
Fenotiazyny
Nilotinib
Propafenon
SSRI:
Fluoksetyna
Paroksetyna
Sertralina (dawki ≥ 150 mg na dobę)
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
Narkotyki:
Kokaina
Pogrubioną czcionką podano substancje, których połączenie z kłozapiną wiąże się z wysokim ryzykiem znaczącego wzrostu jej stężenia we krwi.

Tab. 3. Leki i inne substancje hamujące aktywność izoenzymu 2D6 CYP450 (na podstawie: Bazire, 2014; Kostka-Trąbka i Woron, 2011)

blokuje receptory α_1 -adrenergiczne, łączenie jej z lekami mającymi podobną aktywność receptorową (np. trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, trazodonem, fenotiazynami, zyklopietoksolem, risperidonem, aripirazolem, doksazosyną, prazosyną), blokerami kanału wapniowego (diltiazemem, werapamilem), inhibitorami konwertazy (enalapremem, lisinopremem, kaptopremem), lekami moczopędnymi, nitratai, a także klonidyną zwiększa ryzyko nadmiernego spadku ciśnienia i hipotonii ortostatycznej, zwłaszcza na etapie wprowadzania kłozapiny lub zwiększania jej dawki (Abraham *et al.*, 2001; Aronowitz *et al.*, 1994; Bazire, 2014; Rzewuska, 2012).

W trakcie równoczesnego stosowania kłozapiny i diltiazemu, werapamilu albo inhibitorów konwertazy wspomniany efekt może zostać spotęgowany wskutek hamowania przez te leki aktywności CYP450 i zwiększenia stężenia kłozapiny (Bazire, 2014). Nasiloną hipotensja może pojawić się również w przypadku łączenia kłozapiny z benzodiazepinami (dotyczy to przede wszystkim diazepamem i lorazepamem podawanego parenteralnie) (Friedman *et al.*, 1991; Rzewuska, 2012).

Z uwagi na ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, m.in. zaburzeń rytmu serca, nie należy kojarzyć

Substancja	Izoenzymy, na które wpływa
Leki	
Glikokortykoidy	2C9, 3A4
Barbiturany (fenobarbital)	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Cyklofosfamid	2C9, 3A4
Cisplatyna	3A4
Fenytoina	1A2, 2C9, 2D6, 3A4
Efawirenz	3A4
Etosuksymid	3A4
Karbamazepina	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Lansoprazol	1A2
Omeprazol	1A2, 3A4
Okskarbazepina	3A4,
Prymidon	3A4
Rifampicyna	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Ritonawir	1A2, 2D6
Tipranawir	1A2, 2C9
Topiramat (wysokie dawki)	3A4
Tiagabina	3A4
Preparaty ziołowe	
Miłorząb japoński	2C19
Wyciąg z dziurawca	2C9, 2C19, 3A4
Szałwia	2C19
Waleriana	2C19
Żeń-szeń	2D6
Użytki i inne	
Dym tytoniowy (węglowodory aromatyczne)	1A2
Marihuana	1A2
Składniki pokarmów	
Kapusta	1A2
Potrawy grillowane	1A2
Pogrubioną czcionką podano substancje, których połączenie z kłozapiną wiąże się z wysokim ryzykiem znaczącego wzrostu jej stężenia we krwi.	

Tab. 4. Leki i inne czynniki indukujące aktywność izoenzymów CYP450 (na podstawie: Bazire, 2014; Kostka-Trąbka i Woron, 2011)

kłozapiny z lekami przeciwhistaminowymi (w szczególności loratadyną i histaminolitykami pierwszej generacji, które często są składnikami preparatów złożonych stosowanych w objawowym leczeniu infekcji dróg oddechowych i dostępnych bez recepty), inhibitorami monoaminooksydazy, diuretykami tiazydowymi ani opioidowymi lekami przeciwbólowymi (Woron i Siwek, 2010).

Jako że kłozapina blokuje receptory histaminowe H1, łączenie jej z lekami wykazującymi aktywność histaminolityczną (np. lekami trójpierścieniowymi, fenotiazynami, olanzapiną, kwetiapiną, hydroksyzyną, mianseryną, mirtazapiną, lekami histaminolitycznymi stosowanymi w leczeniu alergii) bądź działającymi sedatywnie na drodze innych mechanizmów (np. benzodiazepinami, zolpidemem, barbituranami) czy alkoholem może skutkować nasileniem senności i nadmiernego uspokojenia oraz działania depresyjnego na ośrodkowy układ nerwowy (Siwek i Woron, 2013a;

Woron i Siwek, 2010). Niekiedy jednoczesne przyjmowanie kłozapiny i benzodiazepin prowadzi do jakościowych zaburzeń świadomości (opisywano np. przypadki delirium po połączeniu z lorazepamem) (Jackson *et al.*, 1995). Nadmierną senność obserwowano również u pacjentów przyjmujących kłozapinę i ampicylinę (Rzewuska, 2012).

Kłozapiny, ze względu na wzmożone ryzyko wystąpienia drgawek, nie powinno się łączyć z innymi lekami przeciwdepresyjnymi i przeciwpyschotycznymi, które w istotny sposób obniżają próg drgawkowy, takimi jak bupropion, maprotylina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, fenotiazyny, olanzapina (Siwek i Woron, 2013a, 2013b; Wong i Delva, 2007). Należy pamiętać, że część innych leków przyjmowanych przez pacjenta potencjalnie nasila działanie drgawkorodne kłozapiny. Są to przykładowo: izoniazyd, metronidazol, kwas naldyksowy, penicyliny, ketamina, lidokaina, insulina (w razie wyindukowania hipoglikemii), doustne leki hipoglikemizujące, leki o silnym działaniu antycholinergicznym, inhibitory cholinesterazy, baklofen, kwas mefenamowy, estrogeny, oksytocyna, cyklosporyn A, chlorambucyl (Strzelecki, 2010). Stosowanie tych leków łącznie z kłozapiną nie jest przeciwwskazane, ale wymaga zachowania ostrożności. Ryzyko wystąpienia drgawek wzrasta również w przypadku równoczesnego przyjmowania leków hamujących metabolizm kłozapiny (patrz wyżej). Co istotne, ze względu na obniżanie progu drgawkowego kłozapina zmniejsza skuteczność leków przeciwpadaczkowych (Bazire, 2014).

Poważne, toksyczne interakcje kłozapiny z innymi lekami obejmują też generowanie zaburzeń hematologicznych. Ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia leukopenii – a nawet agranulocytozy – nie należy łączyć kłozapiny z innymi substancjami o potencjale mielotoksycznym, takimi jak karbamazepina, leki przeciwtarczycowe, leki przeciwpyschotyczne z grupy fenotiazyn, mianseryna, penicylamina (Bazire, 2014; Pawełczyk, 2010; Siwek i Woron, 2013b).

Szczególnej uwagi wymaga stosowanie kłozapiny w trakcie chorób infekcyjnych. Z jednej strony bowiem niektóre podawane wówczas antybiotyki (np. makrolidy) oraz inne leki przeciwbakteryjne (np. fluorochinolony) i przeciwgrzybicze (głównie azole) mogą – przez hamowanie metabolizmu kłozapiny – przyczynić się do nasilania jej mielotoksyczności (Bazire, 2014; Siwek i Woron, 2013a, 2013b). Z drugiej strony może dochodzić do sumowania się działania mielotoksycznego kłozapiny i pewnych antybiotyków czy leków przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych (np. paracetamol, metamizol, ibuprofen) (Pawełczyk, 2010; Siwek i Woron, 2013b). Ponadto trzeba pamiętać, iż sama infekcja (zwłaszcza górnych dróg oddechowych) jest stanem, w którym dochodzi do obniżenia aktywności CYP450 1A2, co nasila ryzyko kumulowania się kłozapiny (de Leon, 2004). Z powyższych względów kłozapiny nie powinno się łączyć z: cefalosporynami, cefamycynami, chloramfenikolem, ciprofloksacyną,

dapsonem, erytromycyną, klindamycyną, kotrimoksazolem, kwasem nalidyksowym, linkomycyną, metronidazolem, nitrofurantoiną, sulfonamidami, teikoplaniną, trimetoprimem, wankomycyną.

Bezpieczniejsze w kontekście powikłań hematologicznych są połączenia klozapiny z: penicylinami (z wyjątkiem benzylpenicyliny G), aminoglikozydami, makrolidami (z wyjątkiem erytromycyny), tetracyklinami, etambutolem, pirazynamidem, kwasem fusydowym, spektynomycyną, kolistyną, amfoterycyną B. Kiedy zaistnieje konieczność włączenia leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, należy pamiętać, iż najmniejszym wpływem na metabolizm klozapiny odznaczają się itraconazol i flukonazol (Bazire, 2014; Pawełczyk, 2010).

INTERAKCJE O NIEJASNEJ GENEZIE

Opisano pojedyncze przypadki hiperglikemii i ciężkiego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, które pojawiły się miesiąc po dołączeniu do klozapiny buspironu; trzykrotnego wzrostu stężenia klozapiny we krwi 2 tygodnie po dołączeniu 100 mg lamotryginy; agranulocytozy po połączeniu klozapiny z lamotryginą; ketoacydozy cukrzycowej podczas terapii klozapiną i litem; wzrostu stężenia klozapiny w trakcie równoczesnego leczenia pregabaliną; delirium wskutek łączenia klozapiny z klonidyną (Bazire, 2014; Good, 1997; Peterson i Byrd, 1996; Tourian i Margolese, 2011).

PODSUMOWANIE

Należy stwierdzić, że stosowanie klozapiny wiąże się z wysokim ryzykiem interakcji z innymi lekami (najpoważniejsze z nich, w tym kazuistyczne, zebrano w tab. 5). Jest ona zatem lekiem, który powinien być przeznaczony głównie do monoterapii. Jednak znajomość właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych klozapiny pozwala – w sytuacjach, kiedy jest to konieczne, i pod warunkiem zachowania należytej ostrożności – na włączenie jej w schemat terapii kombinowanej.

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- Abraham G, Grunberg B, Gratz S: Possible interaction of clozapine and lisinopril. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 969.
- Aronowitz JS, Chakos MH, Safferman AZ *et al.*: Syncope associated with the combination of clozapine and enalapril. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 429–430.
- Bazire S: Psychotropic Drug Directory 2014. The Professionals' Pocket Handbook and Aide Memoire. Lloyd-Reinhold Communications, Norwich, UK 2014.

Lek	Możliwe poważne powikłanie
Niektóre antybiotyki*	Leukopenia/agranulocytoza
Erytromycyna Klarytromycyna	Napady drgawek Nasilenie działań niepożądanych i toksyczności klozapiny
Ciprofloksacyna	Napady drgawek Nasilenie działań niepożądanych i toksyczności klozapiny
Fenotiazyny	Leukopenia/agranulocytoza
Karbamazepina	Leukopenia/agranulocytoza Zaburzenia świadomości Przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego Spadek skuteczności klozapiny
Penicylamina	Leukopenia/agranulocytoza
Fenylbutazon	Leukopenia/agranulocytoza
Pirazolony (metamizol, aminofenazon)	Leukopenia/agranulocytoza
Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji oraz loratadyna	Zaburzenia przewodnictwa i rytmu serca
Diuretyki tiazydowe	Zaburzenia przewodnictwa i rytmu serca
Haloperidol	Drgawki, mioklonie
Fluoksetyna	Nasilenie działań niepożądanych i toksyczności klozapiny Mioklonie Drgawki Przypadki objawów pozapiramidowych Przypadek zgonu
Fluwoksamina	Nasilenie działań niepożądanych i toksyczności klozapiny Drgawki Objawy pozapiramidowe
Paroksetyna	Nasilenie działań niepożądanych i toksyczności klozapiny Przypadek złośliwego zespołu neuroleptycznego
Diazepam, lorazepam <i>i.v.</i>	Pojedyncze przypadki: zapaść, delirium, zgon
Kaptopryl	Nasilona hipotensja
Sole litu**	Przypadki: drgawek, zespołu neuroleptycznego, ketoacydozy
* Szczegóły w tekście. ** Połączenie względnie bezpieczne, jeżeli unika się wysokich dawek klozapiny lub substancji hamujących jej metabolizm.	

Tab. 5. Leki, których połączenie z klozapiną wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań (na podstawie: Bazire, 2014; Rzewuska, 2012; Woron i Siwek, 2010)

- Brouwers EE, Söhne M, Kuipers S *et al.*: Ciprofloxacin strongly inhibits clozapine metabolism: two case reports. *Clin Drug Investig* 2009; 29: 59–63.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR *et al.*: Serum levels of clozapine and nortoclozapine in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 820–822.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando J *et al.*: Serum concentrations of clozapine and its major metabolites: effects of cotreatment with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 123–125.
- Dequardo JR, Roberts M: Elevated clozapine levels after fluvoxamine initiation. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 840–841.

- Friedman LJ, Tabb SE, Worthington JJ *et al.*: Clozapine – a novel anti-psychotic agent. *N Engl J Med* 1991; 325: 518–519.
- Funderburg LG, Vertrees JE, True JE *et al.*: Seizure following addition of erythromycin to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1840–1841.
- Good MI: Lethal interaction of clozapine and buspirone? *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1472–1473.
- Hägg S, Spigset O, Mjörndal T *et al.*: Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 59–63.
- Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G *et al.*: Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 156–160.
- Jackson CW, Markowitz JS, Brewerton TD: Delirium associated with clozapine and benzodiazepine combinations. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7: 139–141.
- Kostka-Trąbka E, Woron J: Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
- de Leon J: Respiratory infections rather than antibiotics may increase clozapine levels: a critical review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1144–1145.
- Meyer JM: Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 569–574.
- Odom-White A, de Leon J: Clozapine levels and caffeine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 175–176.
- Pawelczyk T: Hematologiczne objawy niepożądane psychofarmakoterapii. In: Rabe-Jabłońska J, Pawelczyk T, Strzelecki D (eds.): *Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania*. Via Medica, Gdańsk 2010: 189–205.
- Peterson GA, Byrd SL: Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 737–738.
- Rzewuska M: Leki przeciwpsychotyczne. In: Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J (eds.): *Psychiatria. Vol. 3. Metody leczenia. Zagadnienia etyczne, prawne, publiczne, społeczne*. Urban & Partner, Wrocław 2012: 13–64.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB: *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. 2nd ed., American Psychiatric Publishing, London 2006.
- Siwek M, Woron J: Interakcje leków normotymicznych. In: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (eds.): *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne*. Termedia, Poznań 2013a: 295–314.
- Siwek M, Woron J: Wybrane powikłania i działania niepożądane leczenia normotymicznego. In: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (eds.): *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne*. Termedia, Poznań 2013b: 267–294.
- Strzelecki D: Napady padaczkowe. In: Rabe-Jabłońska J, Pawelczyk T, Strzelecki D (eds.): *Przewodnik psychofarmakoterapii. Działania niepożądane i powikłania*. Via Medica, Gdańsk 2010: 94–99.
- Tourian L, Margolese HC: Late-onset agranulocytosis in a patient treated with clozapine and lamotrigine. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 665–667.
- Wong J, Delva N: Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 457–463.
- Woron J, Siwek M: Interakcje leków psychotropowych z alkoholem i składnikami dymu tytoniowego. *Medycyna Praktyczna – Psychiatria* 2011; 3: 54–59.
- Woron J, Siwek M: Interakcje pochodnych dibenzoksazepiny: kłozapiny, olanzapiny i kwetiapiny. *Medycyna Praktyczna – Psychiatria* 2010; 4: 81–85.
- Zullino DF, Delessert D, Eap CB *et al.*: Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 141–143.